

# Jaką rolę odegrały złożone leki hipotensyjne w poprawie skuteczności leczenia nadciśnienia w Polsce?

**What is the role of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs in the improvement of the efficiency of hypertension treatment in Poland?**

## Summary

The study of NATPOL 2011 presented that the percentage of patients with efficiently treated hypertension has doubled within the last decade and it currently is 26%. A considerable optimism arises from the fact that the efficiency of monitoring of hypertension has increased from 22% to 42% in the group of patients with diagnosed and treated hypertension and the percentage of persons not efficiently treated decreased from 78% to 58%. Certainly widely ranging activities of the Polish Society of Hypertension as well as more and more frequent fixed-dose combinations of antihypertensive drugs (FDC) in Poland have contributed to the above mentioned success. Polish Society of Hypertension has undertaken widely ranging educational activities addressed both to patients as well as doctors which are designed to promote proceeding standards in case of hypertension in the form of the series of regional conferences, workshops as well as articles in medical press and internet portals. An important goal of educational activities addressed to doctors refers to the reduction of the influence of therapeutic inertia as well as promotion of FDC. The improvement in the efficiency of hypertension treatment in Poland goes along with quickly developing pharmaceutical market and especially a wider and wider application of FDC. As it is evident from Information Management System a dynamic growth of the application of FDC took place in the period from 2008 to 2011.

In 2011 the annual sales amounted to 7.6 million packs. It shall be noted that the priority position is taken by combinations of ARB, the sales of which amounted to 4.8 million packs in 2011. The second position is taken by combinations of ACE, the sales of which amounted to 2.7 million packs in 2011. The molecule most frequently added to the combination with ARB or ACE referred to hydrochlorothiazide (HCTZ) with the dose of 12.5–25 mg. The application of HCTZ especially in the combination with losartan increased considerably. The above mentioned data unambiguously support undisputable share of FDC and particularly combinations of losartan/HCTZ in a huge Polish success referring to the improvement of hypertension treatment efficiency.

**key words:** hypertension, hypertensive treatment, fixed-dose combination

*Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 4, pages 187–193.*

## Wstęp

Leczenie nadciśnienia tętniczego jest jednym z głównych sukcesów osiągniętych w medycynie w ciągu ostatniego półwiecza. Zdumiewający postęp farmakoterapii stworzył nowe możliwości obniżania ciśnienia tętniczego u niemal wszystkich chorych, a korzyści uzyskane dzięki temu są naprawdę imponujące. **Właściwa terapia nadciśnienia tętniczego powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia jego powikłań nawet o 40%.** W próbach klinicznych, kontrolowanych placebo, częstość występowania udarów

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka  
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych SPSK-1 PUM  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin  
tel.: (91) 425–35–50, faks: (91) 425–35–52  
e-mail: widecka@o2.pl



Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

mózgu zmniejszyła się przeciętnie o 35–40%, incydentów wieńcowych o 20–25%, a zastoinowej niewydolności serca o ponad 50%. Nadciśnienie złośliwe, ostra niewydolność serca i udary krwotoczne w przebiegu wysokich wartości ciśnienia zdarzają się obecnie rzadko [1–6]. Mimo to nadciśnienie tętnicze pozostaje ważnym problemem zdrowia publicznego, gdyż jego częstość występowania zwiększa się na całym świecie i jest ono najważniejszym czynnikiem ryzyka nadmiernej umieralności mieszkańców naszego globu [1]. Jednak wobec ogromnego znaczenia dla zdrowia publicznego i dostępności wielu doskonałych, skutecznych i dobrze tolerowanych leków, niezrozumiałym pozostaje fakt, dlaczego tylko niewielki odsetek pacjentów z nadciśnieniem uzyskuje jego docelową wartość. Najnowsze dane amerykańskie wskazują, że w przybliżeniu 28% Amerykanów z nadciśnieniem nie zdaje sobie z tego sprawy, 39% chorych nie jest leczonych, a u 65% nie uzyskano obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 mm Hg [2, 6]. Częstość odpowiedniej kontroli nadciśnienia jest najmniejsza wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą, stabilną dławicą piersiową, ostrymi zespołami wieńcowymi lub dysfunkcją lewej komory [4, 7]. To groźne i niezrozumiałe zjawisko jest najistotniejszym problemem współczesnej hipertensjologii, wymagającym szerokiej dyskusji i podjęcia zdecydowanych kroków w celu jego zahamowania.

### Farmakoterapia a skuteczność leczenia nadciśnienia

U większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia wymaga zastosowania farmakoterapii. Do podstawowych preparatów hipotensyjnych należą: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), antagoniści wapnia oraz antagoniści receptora AT<sub>1</sub> angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*). W wielu próbach klinicznych dowiedziono, że leki z tych klas zmniejszają występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [4]. Wymienione klasy leków wywierają porównywalny wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego, chociaż mogą różnić się skutecznością u poszczególnych chorych [8]. **Uzyskanie docelowego ciśnienia tętniczego wymaga u większości pacjentów zastosowania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych** [4, 7].

W celu ustalenia przewagi określonego leku nad innymi przeprowadzono wiele ważnych prób kli-

nicznych. W większości tych badań nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach leczenia między poszczególnymi klasami leków, pod warunkiem, że uzyskano równoważne obniżenie ciśnienia tętniczego [9–14]. Tylko w nielicznych próbach klinicznych wykazano przewagę badanego leku lub preparatu złożonego nad innym leczeniem. Przykładem może być badanie *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE), w którym porównano dwa schematy leczenia: w pierwszym podstawowym lekiem był losartan a w drugim atenolol. Leczenie losartanem wiązało się z mniejszą liczbą incydentów sercowo-naczyniowych niż terapia atenololem [13]. W badaniu *Second Australian National Blood Pressure Study* (ANBP2) stosowanie ACE wiązało się z nieco mniejszą częstością występowania powikłań sercowo-naczyniowych niż leczenie oparte na podawaniu diuretyku tiazydowego, przy czym tę różnicę zaobserwowano tylko u mężczyzn [14]. W badaniu *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) kombinacja benazeprilu i amlodipiny miała przewagę nad kombinacją benazeprilu i hydrochlorotiazydu (HCTZ) [12]. Większość danych wskazuje jednak na to, że zdecydowanie najważniejszym aspektem leczenia jest obniżenie ciśnienia tętniczego, a nie to, w jaki sposób zostanie uzyskany ten efekt.

Praktyka kliniczna dowodzi, że istnieje wiele przypadków, w których zastosowanie wybranych leków hipotensyjnych jest bardziej skuteczne. Dotyczy to stosowania ACE i ARB u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą, zastoinową niewydolnością serca lub po przebytym zawale serca bądź beta-adrenolityków u chorych z dławicą piersiową, po przebytym zawale serca, z zaburzeniami rytmu serca lub z niewydolnością serca [3–4, 7].

### Skuteczność leczenia nadciśnienia w Polsce

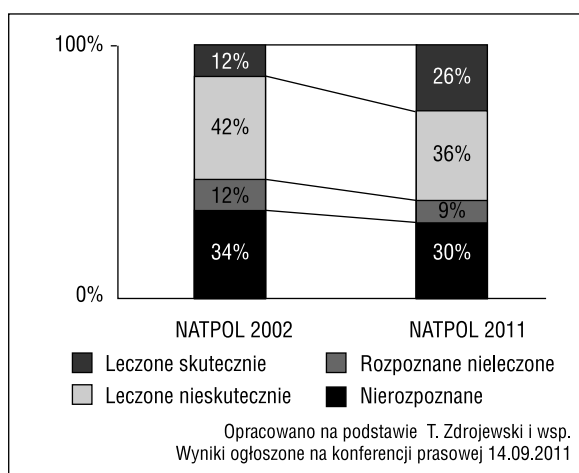
Bardzo słaba, bo jedynie 12-procentowa, skuteczność leczenia nadciśnienia w Polsce w 2002 roku często była na forum międzynarodowym powodem dyskusji i pytań o sposób poprawy sytuacji [15]. Z dużym niepokojem i niecierpliwością oczekiwano na wyniki kolejnej edycji projektu NATPOL.

W dniu 14 września 2011 roku na konferencji prasowej w centrum Polskiej Agencji Prasowej komitet naukowy projektu NATPOL 2011 ogłosił wyniki powszechności występowania i skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Projekt ten, objęty patronatem PTNT, realizowany był przez Komitet Naukowy kierowany przez Zdrojewskiego,

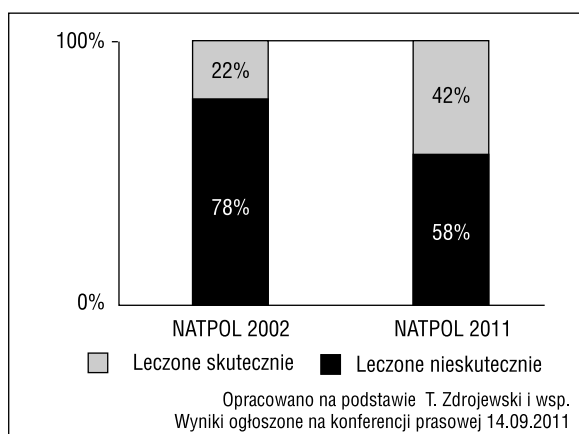
Bandosza, Gacionga i Wyrzykowskiego. W badaniu NATPOL 2011 stwierdzono, że **częstość nadciśnienia w Polsce u osób w wieku 18–79 lat wynosi 32%, co stanowi 9,5 mln pacjentów.**

Ku radości całego środowiska hipertensjologicznego oraz wszystkich zaangażowanych w problemy polskiej hipertensjologii odnotowano ogromny sukces. Wynik badania NATPOL 2011 wykazał, że w ciągu ostatniej dekady **odsetek chorych ze skutecznie leczonym nadciśnieniem uległ podwojeniu i aktualnie wynosi 26%** (ryc. 1).

Dużym optymizmem napawa fakt, że w grupie chorych z rozpoznany i leczonym nadciśnieniem skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego wzrosła z 22% do 42%, zaś odsetek nieskutecznie leczonych obniżył się tym samym z 78% do 58% (ryc. 2).



**Rycina 1.** Porównanie skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2002–2011 według NATPOL 2011  
**Figure 1.** The comparison of the efficiency of hypertension treatment in Poland in years 2002–2011 according to NATPOL 2011



**Rycina 2.** Poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2002–2011 według NATPOL 2011  
**Figure 2.** The improvement in efficiency of hypertension treatment in Poland in years 2002–2011 according to NATPOL 2011

Z dumą można stwierdzić, że z niechlubnego „szarego końca” przesunęliśmy się do czołówki europejskiej w osiągniętych wynikach skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego.

Sukces ten nie byłby możliwy bez szeroko zakrojonych i konsekwentnie realizowanych działań Zarządu Głównego PTNT a także coraz częstszego stosowania preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia w Polsce.

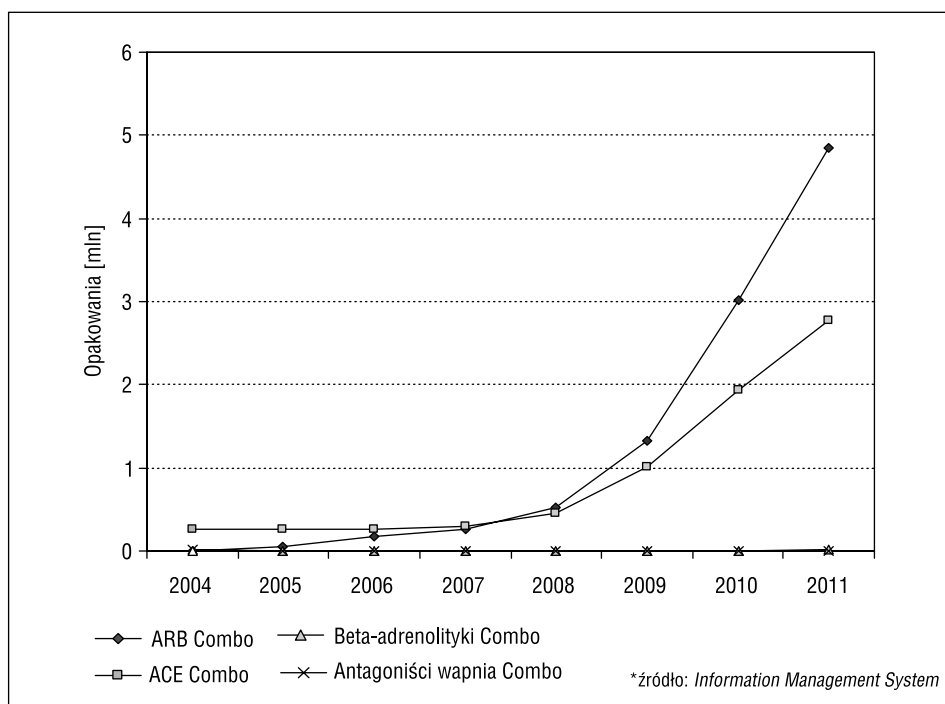
### Działania PTNT dla poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego

Od początku swojego powstania PTNT jako jeden z zasadniczych celów swoich działań wyznaczyło dążenie do poprawy efektów w prewencji i leczeniu nadciśnienia tętniczego. Zarząd Główny PTNT był i jest przekonany o konieczności współdziału w tym względzie wielu partnerów, takich jak: organizacje społeczne, instytucje ochrony zdrowia, przemysł spożywczy, szkoły, media, Narodowy Fundusz Zdrowia, władze centralne. Konieczny jest także współdział samych pacjentów, który można zapewnić przez powołanie i wyszkolenie edukatorów nadciśnienia tętniczego, co z kolei wymaga odpowiednich funduszy. Dzięki staraniom ZG PTNT, Ministerstwo Zdrowia w 2006 roku zdecydowało o powołaniu specjalizacji z hipertensjologii, a w kolejnych latach umożliwiło organizowanie poradni nadciśnienia tętniczego i hipertensjologicznych oddziałów szpitalnych.

Wobec drastycznie niskiej skuteczności hipotensyjnej wykazanej w badaniu NATPOL PLUS w 2002 PTNT podjęło wiele starań mających na celu przeciwdziałanie temu niekorzystnemu zjawisku, kierowanych zarówno do pacjentów, jak i lekarzy wszystkich specjalności leczących chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wśród podjętych działań należy wymienić 2 ogólnopolskie kampanie medialne. Pierwsza pod hasłem „Lecz nadciśnienie skutecznie” prowadzona w latach 2009/2010 przy współdziale Fundacji „Żyjemy Zdrowo” i redakcji pisma „Służba Zdrowia”, druga pt. „Cała Polska leczy nadciśnienie” trwająca aktualnie przy czynnym współdziale firmy G-COMMUNICATIONS Consultants S.C. i zaangażowaniu mediów. Głównym celem obu kampanii była i jest edukacja na temat nadciśnienia tętniczego, zagrożeń z nim związanych i metod skutecznej prewencji, skierowana do pacjentów i lekarzy praktyków oraz do środowiska mediów.

Uwzględniając najnowsze doniesienia światowe oraz badania naukowe oparte na *evidence-based me-*



**Rycina 3.** Sprzedaż preparatów złożonych w latach 2004–2011 w Polsce, objaśnienia skrótów w tekście  
**Figure 3.** The sales of fixed-dose combinations in years 2004–2011 in Poland; all abbreviations in the text

*dicine* (EBM) PTNT systematycznie aktualizuje i publikuje standardy leczenia nadciśnienia tętniczego. Podjęto również szeroko zakrojone działania edukacyjne kierowane do środowiska lekarskiego zmierzające do propagowania standardów postępowania w nadciśnieniu poprzez cykl konferencji regionalnych, warsztatów, a także artykułów w prasie medycznej i portalach internetowych. Istotnym celem działań edukacyjnych kierowanych do lekarzy jest zmniejszenie wpływu inercji terapeutycznej oraz propagowanie terapii złożonej. W piśmiennictwie udowodniono, że przestrzeganie zaleceń zwiększa się zwykle wraz z wykształceniem, dobrobytem, wsparciem społecznym oraz częstotliwością i jakością kontaktów z lekarzem, natomiast zmniejsza się w miarę zwiększania liczby tabletek, które trzeba przyjmować [16].

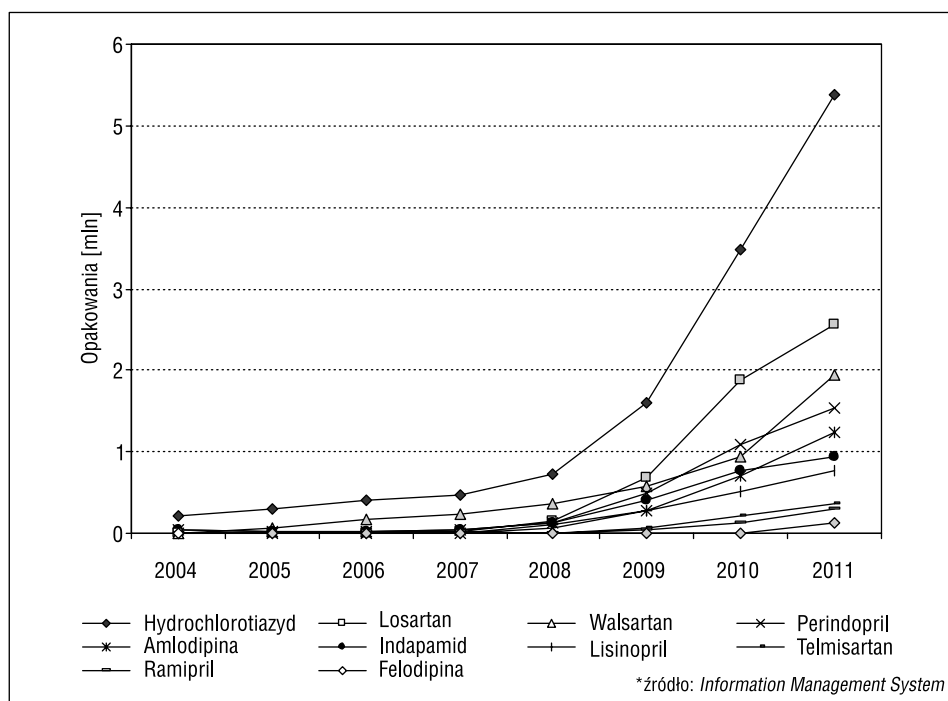
### Stosowanie preparatów złożonych a poprawa skuteczności terapii w Polsce

Poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia w Polsce jest skorelowana z dynamicznym rozwojem rynku farmaceutycznego a szczególnie z coraz szerszym stosowaniem preparatów złożonych. Jak wynika z danych *Information Management System* (IMS) w 2004 roku, kiedy skuteczność leczenia nadciśnienia wynosiła 12%, sprzedaż preparatów złożonych w Polsce była marginalna i wynosiła zaledwie 342 tys. opakowań.

Jak przedstawiono na rycinie 3, w okresie od 2008 roku do 2011 obserwuje się dynamiczny wzrost stosowania preparatów złożonych i w 2011 roku sprzedaż roczna wynosiła już ponad 7,6 mln opakowań. Należy zaznaczyć, że wyraźnie prym wiodą połączenia ARB, których sprzedaż w 2011 roku wyniosła 4,8 mln opakowań. Na drugim miejscu znajdują się połączenia ACE, których sprzedaż w 2011 roku wyniosła 2,7 mln opakowań.

Najczęściej dodawaną molekułą do połączeń z ARB lub ACE był HCTZ w dawce 12,5–25 mg. Jak przedstawiono na rycinie 4, stosowanie HCTZ w połączeniach, szczególnie z losartanem, znacznie wzrosło.

Powyższe dane jednoznacznie przemawiają za bezspornym udziałem złożonych leków hipotensyjnych, a szczególnie połączeń losartanu/HCTZ w ogromnym polskim sukcesie, jakim jest poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia. Może więc nie należy demonizować stosowania w terapii złożonej HCTZ w dawce 12,5–25 mg? Co prawda w ostatnim czasie w piśmiennictwie pojawiły się sygnały kwestionujące przydatność klasycznych diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej z powodu braku EBM potwierdzających ich skuteczność w prewencji sercowo-naczyniowej [17]. Należy jednak podkreślić, że powyższe uwagi dotyczą **tylko monoterapii, a nie leczenia skojarzonego**. Są dowody EBM, że HCTZ w leczeniu skojarzonym to nie to



Rycina 4. Sprzedaż poszczególnych molekuł w latach 2004–2011 w Polsce

Figure 4. The sales of individual molecules in years 2004–2011 in Poland

samo co stosowany w monoterapii. Warto w tym miejscu przedstawić wyniki badania *Asian Hypertension Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan + HCTZ* (HEALTH), do którego włączono 430 chorych rasy żółtej, leczonych nieskutecznie inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II w monoterapii. Wykazano, że zastąpienie dotychczas stosowanego leczenia preparatem złożonym losartan/HCTZ było związane z osiągnięciem prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego u 63,4%, 73,5% i 78,1% , odpowiednio po 4, 8 i 12 tygodniach leczenia [18].

Wyniki tego badania z pewnością są spektakularne, ale nie sprawiły wielkiej niespodzianki po wcześniejsz ogłoszonych projektach przeprowadzonych wśród pacjentów rasy białej. Jako przykład warto przytoczyć sztanarowe w hipertensjologii badanie LIFE. Było to duże, wielośrodkowe badanie kliniczne z udziałem ponad 9000 chorych na nadciśnienie tętnicze, randomizowanych do 2 grup leczonych losartanem lub atenololem z możliwością dołączenia HCTZ. Średnie wartości ciśnienia u chorych na początku badania wynosiły 175/98 mm Hg, a na koniec 144/81,3 mm Hg. Dla osiągnięcia tego rezultatu u większości chorych konieczna była terapia skojarzona, aż 77% otrzymywało leczenie łączone (losartan/HCTZ lub atenolol/HCTZ) i tylko 15% chorych przyjmowało w monoterapii losartan lub atenolol. Zważywszy że HCTZ był stosowany u ponad 70%

pacjentów w obu grupach, można uznać, że są to rezultaty leczenia skojarzonego losartan/HCTZ i atenolol/HCTZ [13].

Na podstawie badania LIFE oraz wielu innych można wnioskować, że u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym mało prawdopodobne jest, aby monoterapia pozwoliła na osiągnięcie celów terapeutycznych [11–13]. Kluczowym czynnikiem odpowiadającym za niepowodzenie monoterapii są wysokie wartości ciśnienia tętniczego przed rozpoczęciem leczenia. Chociaż istnieją znaczne różnice osobniczej odpowiedzi na leczenie, większość dostępnych leków obniża ciśnienie rozkurczowe średnio o około 10 mm Hg i może spowodować normalizację ciśnienia jedynie u chorych z łagodnym nadciśnieniem [7].

Nadciśnienie tętnicze jest niejednorodną jednostką chorobową i w jego regulacji uczestniczy wiele układów fizjologicznych, wpływających na podstawowe czynniki hemodynamiczne determinujące wartości ciśnienia tętniczego: objętość wewnątrznaczyniową, pojemność minutową i opór obwodowy. Obniżenie ciśnienia za pomocą jednego leku prowadzi do aktywacji mechanizmów regulacyjnych, o przeciwnym działaniu do podawanych substancji. Na przykład redukcja objętości wewnątrznaczyniowej po zastosowaniu leków moczopędnych powoduje aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), prowadzącą do retencji sodu i skur-

czu naczyń obwodowych. Rozszerzenie naczyń skutkuje pobudzeniem układu współczulnego, zwiększając zarówno pojemność minutową serca, jak i opór naczyniowy [4].

Przeciążenie objętościowe występuje u wielu chorych i często utrwała ciśnienie tętnicze u chorych otrzymujących w monoterapii inny lek niż moczopędny. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z sodowrażliwą postacią nadciśnienia, u których wartości ciśnienia tętniczego silnie reagują nawet na małe różnice w podaży sodu. Czynnikiem ten jest ważny u chorych z zastoinową niewydolnością serca i chorobą nerek, a także z wtórnymi postaciami nadciśnienia. Inne leki, w szczególności niesteroidowe leki przeciwzapalne również przyczyniają się do przeciążenia objętościowego [3–4].

Zatem celem leczenia skojarzonego jest poprawa kontroli ciśnienia tętniczego i tolerancji leczenia. Poprawę kontroli ciśnienia umożliwia stosowanie preparatów o działaniu addycyjnym lub synergistycznym. Nasilone obniżenie ciśnienia może być wynikiem addycyjnego działania leków o różnych mechanizmach, a także skutkiem przeciwdziałania przez jeden z nich rozwojowi hemodynamicznych mechanizmów kompensacyjnych powstających w przebiegu stosowania drugiego leku i ograniczających jego długotrwałą skuteczność [4, 7].

W wytycznych PTNT 2011 roku zaleca się, aby nie ograniczać terapii dwulekowej tylko do kolejnego etapu leczenia po próbach monoterapii, ale również rozważyć podawanie dwóch leków zamiast monoterapii jako leczenie pierwszego wyboru. Zaletą takiego sposobu leczenia jest szybsze uzyskanie ciśnienia docelowego, co może mieć zasadnicze znaczenie rokownicze. Powszechnie przyjmuje się, że jeżeli wartości ciśnienia tętniczego są wyższe od docelowych o więcej niż 20/10 mm Hg, należy stosować w terapii pierwszorazowej leczenie skojarzone, najlepiej w postaci preparatu złożonego będącego połączeniem leku blokującego układ RAA z diuretykiem tiazydowym lub antagonistą wapnia [19].

Autorzy badania HEAALTH podkreślili, że terapia preparatem złożonym losartan/HCTZ była bezpieczna i dobrze tolerowana [18]. Te informacje także nie są niespodzianką, ponieważ losartan jest przedstawicielem leków blokujących receptor AT<sub>1</sub> angiotensyny II, grupy znanej z najmniejszej częstości działań niepożądanych w całej rodzinie leków hipotensyjnych [20]. W piśmiennictwie podkreśla się neutralny wpływ ARB na przemianę węglowodanową i lipidową poprzez wpływ na zmniejszenie insulinooporności oraz zmniejszenie częstości nowych przypadków cukrzycy [7, 20, 21]. Dodatkowo należy

podkreślić urykozuryczne właściwości losartanu, co ma szczególne znaczenie w połączeniu z lekiem zwiększającym stężenie kwasu moczowego, jakim jest hydrochlorotiazyd [22, 23].

## Streszczenie

Wynik badania NATPOL 2011 wykazał, że w ciągu ostatniej dekady odsetek chorych ze skutecznie leczonym nadciśnieniem uległ podwojeniu i aktualnie wynosi 26%. Dużym optymizmem napawa fakt, że w grupie chorych z rozpoznanym i leczonym nadciśnieniem skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego wzrosła z 22% do 42% a odsetek nieskutecznie leczonych obniżył się z 78% do 58%. Z pewnością do tego sukcesu przyczyniły się szeroko zakrojone działania Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) a także coraz częstsze stosowanie złożonych leków hipotensyjnych w Polsce. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego podjęło szeroko zakrojone działania edukacyjne kierowane zarówno do pacjentów, jak i do środowiska lekarskiego zmierzające do propagowania standardów postępowania w nadciśnieniu poprzez cykl konferencji regionalnych, warsztatów oraz artykułów w prasie medycznej i portalach internetowych. Istotnym celem działań edukacyjnych kierowanych do lekarzy jest zmniejszenie wpływu inercji terapeutycznej oraz propagowanie terapii złożonej.

Poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia w Polsce idzie w parze z szybko rozwijającym się rynkiem farmaceutycznym a szczególnie z coraz szerszym stosowaniem preparatów złożonych. Jak wynika z danych *Information Management System* w okresie od 2008 do 2011 roku nastąpił dynamiczny wzrost stosowania preparatów złożonych. W 2011 roku sprzedaż roczna wynosiła ponad 7,6 mln opakowań. Należy zaznaczyć, że wyraźnie prym wiodą połączenia ARB, których sprzedaż w 2011 roku wyniosła 4,8 mln opakowań. Na drugim miejscu znajdują się połączenia ACE, których sprzedaż w 2011 roku wyniosła 2,7 mln opakowań. Najczęściej dodawaną molekułą do połączeń z ARB lub ACE był hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 12,5–25 mg. Stosowanie HCTZ, zwłaszcza w połączeniach z losartanem, wzrosło bardzo znacznie. Powyższe dane jednoznacznie przemawiają za bezspornym udziałem preparatów złożonych, a szczególnie połączeń losartanu/HCTZ w ogromnym polskim sukcesie, jakim jest poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie, terapia nadciśnienia, lek złożony

*Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 4, strony 187–193.*

**Piśmiennictwo**

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. i wsp. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
2. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M. i wsp. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension* 2008; 52: 818–827.
3. Rosendorff C., Black H.R., Cannon C.P. i wsp. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761–2788. [Errata, *Circulation* 2007; 116: e121]
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572. [Errata, *JAMA* 2003; 290: 197].
5. Thomas A.J., Eberly L.E., Smith G.D. i wsp. Race/ethnicity, income, major risk factors, and cardiovascular disease mortality. *Am. J. Public Health* 2005; 95: 1417–1423.
6. Wong N.D., Lopez V.A. L'Italien i wsp. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 2431–2436.
7. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
8. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–1434.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
10. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
11. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
12. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
13. Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B., Julius S. i wsp. LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491–1499.
14. Nelson M.R., Reid C.M., Ryan P., Willson K. i wsp. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med. J. Aust.* 2006; 185: 487–489.
15. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Steering Committees of the Programmes NATPOL PLUS, SMS, The Polish 400-Cities Project. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 14 (supl. 2): 10–16.
16. Medgden T., Binswanger B., Spuhler T. i wsp. The use of self-measured blood pressure determinations in assessing dynamics of drug compliance in a study with amlodipine once a day, morning versus evening. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1403–1411.
17. Messerli F.H., Makani H., Benjo A. i wsp. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 590–600.
18. Kim K.S., Fan W.H., Kim Y.D., Zhu W. i wsp. Asia HEAALTH Study Investigators Effectiveness of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Asian patients with hypertension not controlled with ACE inhibitor or ARB monotherapy. *Hypertens. Res.* 2009; 32: 520–526.
19. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
20. Hiltunen T.P., Kontula K. Clinical and molecular approaches to individualize antihypertensive drug therapy. *Ann. Med.* 2012; 44 (supl. 1): S23–29.
21. Tykarski A., Widecka K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 211–235.
22. Miura S., Saku K. Clinical efficacy and safety of losartan/hydrochlorothiazide combination therapy. *Intern. Med.* 2012; 51: 1155–1156.
23. Maeda K., Adachi M., Kinoshita A. i wsp. Efficacy and Safety of the Losartan-Hydrochlorothiazide Combination Tablet in Patients with Hypertension Uncontrolled by Angiotensin II Receptor Antagonist Therapy: The Aichi Research on Combination Therapy for Hypertension (ARCH) Study. *Intern. Med.* 2012; 51: 1167–1175.